

## 4

## Modélisation des risques de transmission nosocomiale

Des cas et des séries de cas ont été rapportés dans la littérature médicale faisant état de la transmission du virus de l'hépatite C (VHC) à un patient au cours d'actes invasifs diagnostiques ou thérapeutiques (Esteban et coll., 1996 ; Bronowicki et coll., 1997 ; Brown et coll., 1999 ; Duckworth et coll., 1999 ; Irish et coll., 1999 ; Izopet et coll., 1999 ; Delarocque-Astagneau et coll., 2002). Les principaux actes invasifs incriminés sont l'hémodialyse, l'endoscopie digestive et la chirurgie. Des études épidémiologiques étiologiques ont par la suite comparé des groupes de sujets pour mettre en évidence une association entre chacun des actes invasifs et la transmission du VHC. Des enquêtes transversales ont comparé, à un instant donné, la prévalence du VHC dans une population exposée à un acte invasif à la prévalence du virus dans des populations témoins. Les enquêtes cas-témoins ont comparé la fréquence d'une exposition antérieure à un acte invasif chez des sujets infectés par le VHC (les cas) et chez les sujets non infectés par le virus pris comme témoins (Comandini et coll., 1998 ; Gaeta et coll., 1999 ; Merle et coll., 1999 ; Mele et coll., 2001).

Ces études épidémiologiques ne permettent pas d'estimer le risque ou la probabilité de contamination au cours d'un acte. Cette probabilité ne peut être estimée qu'à partir d'une enquête de cohorte. Les sujets seraient alors inclus dans l'étude au moment de leur exposition à un acte invasif et seraient suivis au cours du temps pour recueillir l'information concernant la survenue d'une séroconversion au virus de l'hépatite C. Ce type d'enquête est toutefois difficile à réaliser. En effet, la probabilité de transmission du VHC après un acte invasif étant très faible, une telle enquête devrait s'appuyer sur un effectif élevé de sujets, pour que le nombre de transmissions et la puissance de l'étude soient suffisants. Le risque de transmission du VHC peut être plus facilement estimé à partir d'une modélisation mathématique.

Les modèles mathématiques utilisent des données établies et en l'absence de celles-ci, ils se basent sur un certain nombre d'hypothèses et de scénarios pour modéliser la transmission d'un agent pathogène. La robustesse des hypothèses est par la suite testée en utilisant une analyse de sensibilité. En matière de transmission des agents pathogènes, une telle modélisation permet d'estimer d'une part le risque de transmission et d'autre part l'efficacité et l'impact

potentiels des procédures mises en place pour diminuer ce risque. De plus, ces modèles, qui peuvent également intégrer des données de coûts, permettent d'évaluer l'impact de procédures mises en place en termes de coût et de coût-efficacité.

Dans la littérature médicale, la transmission du VHC aux patients au cours des actes invasifs n'a été modélisée que dans un seul article (Ross et coll., 2000). Il s'agit d'un travail sur le risque de transmission du VHC au cours de l'acte chirurgical, des chirurgiens aux patients. La transmission par l'hémodialyse, l'endoscopie digestive et les soins dentaires n'a jamais été modélisée. En revanche, de nombreuses études ont utilisé des modèles mathématiques pour évaluer le risque de transmission du VHC aux patients par la transfusion de produits sanguins labiles (Couroucé et Pillonel, 1996a et b ; Schreiber et coll., 1996 ; Laperche et coll., 1998 ; Lopez-Plaza et coll., 1999 ; Kleinman et coll., 2000 ; Pereira et Sanz, 2000 ; Weusten et coll., 2001 ; Pillonel et coll., 2002), et aux personnels soignants lors de la survenue d'un accident d'exposition au sang (Pietrabissa et coll., 1997 ; Kuo et coll., 1999 ; Yazdanpanah et coll., 1999).

Seront d'abord exposés les modèles qui ont permis de décrire ces modes de transmission. Cela permettra de présenter les méthodes utilisées pour développer des modèles, les limites de ces modèles et leur impact sur la prise de décision. Ensuite, nous reviendrons sur la modélisation de la transmission au cours des actes invasifs avec le modèle utilisé dans l'article sur la transmission du VHC des chirurgiens aux patients au cours de l'acte chirurgical (Ross et coll., 2000), en insistant sur les modifications à y apporter pour l'actualiser et l'adapter au contexte français. Puis la manière dont le risque de la transmission du VHC des autres personnels soignants aux patients peut être modélisé sera déterminée. Enfin, nous livrerons quelques réflexions sur la modélisation du risque de transmission au cours des autres actes invasifs comme l'hémodialyse et l'endoscopie.

## **Transmission du virus de l'hépatite C par la transfusion de produits sanguins labiles**

Depuis 1994, la Société française de transfusion sanguine estime le risque de transmission du virus de l'hépatite C par voie transfusionnelle à partir d'un modèle mathématique (Couroucé et Pillonel, 1996a ; Laperche, 1998 ; Pillonel et coll., 2002). Ce risque est essentiellement lié à la survenue d'un don en provenance d'un individu récemment contaminé et potentiellement infectieux mais n'ayant pas encore développé de marqueurs dépistés : donneur en période de « fenêtre sérologique ». Le modèle utilisé par la Société française de transfusion sanguine est un modèle proposé par Schreiber et coll. (1996) qui estime le risque de transmission liée à cette fenêtre sérologique en se basant sur :

- le taux d'incidence de séroconversion entre deux dons de sang chez les donneurs réguliers, estimé à partir des données issues de la surveillance épidémiologique des donneurs de sang ;
- la durée moyenne de la fenêtre sérologique, estimée à partir des données de la littérature.

En France, ce modèle a tout d'abord permis d'estimer le risque de transmission du virus de l'hépatite C sur la période allant de 1992 à 1994 : 1/217 000 (IC 95 %, 1/714 000-1/83 000) (Couroucé et Pillonel, 1996b). Puis il a évalué l'impact des mesures mises en place au cours du temps : renforcement de la sélection des donneurs et amélioration de la sensibilité des tests sérologiques. Cette analyse a montré une baisse du taux de transmission de 1/217 000 à 1/860 000 entre 1994 et 2000 ( $p = 0,01$ ) (tableau 4.1) (Pillonel et coll., 2002). Enfin, ce modèle a estimé l'impact d'une éventuelle mise en place d'un dépistage des génomes viraux, qui détecte le virus présent dans le sang plus tôt que les tests sérologiques et permet ainsi de réduire la « fenêtre sérologique ». Il a montré que ces tests diminueraient le risque résiduel de la transmission du virus de l'hépatite C à 1/8 300 000 (Pillonel et coll., 2002).

**Tableau 4.1 : Risque de transmission du virus de l'hépatite C par voie transfusionnelle en France en 1993-2000 (Pillonel et coll., 2002)**

Années	Risque résiduel par 1 000 000 dons (IC 95 %)	Chi-2 de tendance
1993-1994	4,60 (1,39-12,11)	p = 0,01
1993-1995	4,48 (1,64-9,94)	
1994-1996	4,86 (1,85-10,37)	
1995-1997	3,61 (1,34-7,93)	
1996-1998	2,68 (0,94-6,16)	
1997-1999	1,94 (0,62-4,86)	
1998-2000	1,16 (0,33-2,25)	

Des modèles mathématiques ont également évalué l'impact de l'adjonction systématique des tests génomiques pour le dépistage de l'hépatite C dans les dons du sang en termes de coût et de coût-efficacité. Un travail français a ainsi comparé deux stratégies de dépistage basées sur des tests génomiques à une stratégie basée sur des tests sérologiques (Loubière et coll., 2001) :

- recherche de l'ARN génomique du virus de l'hépatite C par *Polymerase chain reaction* (PCR) réalisée systématiquement sur chaque don et test sérologique *Enzyme linked immunosorbent assay* (Elisa) de 3<sup>e</sup> génération ;
- recherche de l'ARN génomique du virus de l'hépatite C par PCR sur des pools de 50 dons de sang et test sérologique Elisa ;
- test sérologique Elisa seul.

Ce travail était basé sur un modèle qui prenait en compte les risques résiduels de contamination par le virus de l'hépatite C avec les tests sérologiques et

virologiques, l'histoire naturelle de la maladie et l'efficacité des traitements par interféron et ribavirine. Il démontre que, comparée à la stratégie test sérologique Elisa, l'adjonction de la PCR sur pools éviterait moins d'une maladie sévère hépatique associée au VHC sur un suivi de 10 ans et augmenterait le coût annuel du dépistage de plus de 17 millions d'euros. Ce coût serait de 190 millions d'euros pour un dépistage par PCR sur des dons unitaires. De plus, il apparaît que l'adjonction d'une PCR entraînerait un coût additionnel par année de vie gagnée d'environ 85 millions d'euros si la PCR était réalisée sur des pools de dons, et d'environ 891 millions d'euros si la PCR était réalisée sur des dons unitaires. Les résultats de cette étude vont dans le sens des autres travaux publiés dans la littérature médicale, qui montrent des ratios coût-efficacité très élevés sur les stratégies de dépistage utilisant des tests génomiques viraux (*versus* les stratégies qui utilisent des tests sérologiques). Une autre étude française évalue par exemple à 79 millions d'euros par séroconversion évitée le ratio coût-efficacité de l'adjonction d'une PCR (Saura et coll., 1999).

Ainsi, dans l'exemple de la transfusion sanguine, la modélisation a servi d'outil de « surveillance » du risque de transmission dans le temps. De plus, elle a très probablement eu un impact sur l'évolution des pratiques. L'introduction, au deuxième semestre 2001, de tests génomiques pour le dépistage de l'hépatite C dans les dons du sang en France était justifiée par les estimations des modèles montrant l'apport de ces tests par rapport aux tests sérologiques même si l'apport est infiniment faible. En revanche, les modèles intégrant les paramètres de coûts et de coût-efficacité qui montraient des ratios coût-efficacité très élevés associés à ces stratégies n'ont pas eu d'impact sur la prise de décision. La décision d'adjoindre les tests génomiques dans les dons de sang semble avoir relevé d'une application du « principe de précaution » indépendamment de toute considération économique d'allocation optimale des ressources.

### **Transmission du virus de l'hépatite C au personnel soignant lors de la survenue d'un accident d'exposition au sang**

Des modèles mathématiques ont également été utilisés pour évaluer la probabilité de transmission du virus l'hépatite C aux personnels soignants au cours des actes invasifs. Deux études ont été menées en France (Kuo et coll., 1999 ; Yazdanpanah et coll., 1999).

Un premier travail (Yazdanpanah et coll., 1999) a évalué le risque de transmission du virus aux infirmiers et aux chirurgiens au cours de leur pratique professionnelle. Ce risque a été estimé en se basant sur trois probabilités :

- la probabilité de survenue d'un accident exposant au sang ( $= P_1$ ) ;
- la probabilité que le patient source soit infecté par le virus de l'hépatite C ( $= P_2$ ) ;
- la probabilité de transmission du virus de l'hépatite C lors de cet accident sachant que le patient source est porteur du virus de l'hépatite C ( $= P_3$ ).

La probabilité de survenue de l'accident d'exposition au sang a été estimée à partir des études de cohorte prospectives menées par le Groupe d'étude sur le risque d'exposition des soignants aux agents infectieux (GERES) auprès des infirmiers ( $P_1 = 0,014\%$ ) et chirurgiens ( $P_1 = 2,0\%$ ) respectivement (Abiteboul et coll., 1992 ; Johanet et coll., 1995). La probabilité que le patient source soit infecté par le virus de l'hépatite C a été estimée à partir des données disponibles sur la prévalence du virus dans la population générale en France ( $P_2 = 1,2\%$ ) (Dubois et coll., 1997). Cette probabilité a toutefois été variée sur une étendue de un à dix car, comparée à la prévalence dans la population générale, la prévalence de l'infection est probablement plus élevée chez les patients qui fréquentent les structures de soins. La probabilité de transmission du virus de l'hépatite C lors d'un accident a été estimée à partir des données de la littérature ( $P_3 = 2,1\%$ ) (Puro et coll., 1995). Les auteurs ont toutefois considéré que le risque de transmission du virus est diminué par 10 chez les chirurgiens. Cette hypothèse était basée sur des études *in vitro* qui montrent une diminution par un facteur 10 de l'inoculum viral lorsque :

- l'aiguille qui est à l'origine de l'accident est une aiguille pleine ;
- le personnel soignant victime de l'accident porte des gants (Mast et coll., 1993).

Ce travail a permis d'estimer de 1/10 000 à 1/1 000 la probabilité annuelle de transmission du virus de l'hépatite C à un chirurgien, et de 1/18 700 à 1/1 900 la probabilité annuelle de transmission à un infirmier. À partir de ces estimations, le modèle a par la suite estimé le nombre annuel de contaminations professionnelles liées au virus de l'hépatite C dans ces deux populations. En l'absence de données de surveillance sur les contaminations professionnelles par le virus de l'hépatite C en France, ces résultats ne pouvaient être validés. En revanche, des données de surveillance existent pour les contaminations professionnelles par le VIH. Afin de valider leurs résultats, les auteurs ont donc modélisé la transmission professionnelle du VIH, en utilisant le même modèle que pour le virus de l'hépatite C. Puis ils ont confronté les estimations du modèle et les données observées. Le nombre observé de contaminations était compris dans la fourchette estimée par le modèle, attestant ainsi la validité des résultats et donc du modèle.

Un deuxième travail français a estimé la probabilité de contamination professionnelle des chirurgiens cardiaques par le virus de l'hépatite C (Kuo et coll., 1999). Ce risque a été estimé en se basant sur les mêmes probabilités que dans l'étude citée ci-dessus. Toutefois, les auteurs n'ont pas utilisé les mêmes sources pour estimer ces probabilités. La probabilité que le patient source soit infecté par le virus de l'hépatite C a été estimée à partir d'une cohorte de patients opérés dans un service de chirurgie cardiovasculaire entre 1994 et 1998 ( $P_2 = 4,2\%$ ). Par ailleurs, la probabilité de transmission du virus de l'hépatite C lors d'un accident a été estimée à partir des données d'une étude à 4,0 % ( $P_3$ ) soit deux fois la valeur de la probabilité utilisée dans la première étude

(Kiyosawa et coll., 1991). De plus, les auteurs n'ont pas considéré la diminution par un facteur 10 du risque de transmission du virus chez les chirurgiens. Basée sur leurs hypothèses, la probabilité annuelle de transmission du virus de l'hépatite C à un chirurgien cardiovasculaire a été estimée de 1/384 à 1/53 en fonction de la probabilité des accidents d'exposition au sang.

Ces deux études ont permis d'estimer le risque de transmission du virus de l'hépatite C dans le sens patient-personnel soignant. On observe une discordance entre les résultats obtenus qui est une conséquence des hypothèses différentes posées a priori (tableau 4.II).

**Tableau 4.II : Risque de contamination des chirurgiens par le virus de l'hépatite C au cours d'actes médicaux**

Étude	Probabilités intégrées dans le modèle (%)			Probabilité estimée de contamination sur un an d'exercice (%)
	Nb AES	Pr (VHC)	Pr (Trans VHC)	
Yazdanpanah, 1999	5	1 à 10	0,21	0,01 à 0,1
Kuo, 1999	2 à 15	4,20	4,00	0,26 à 1,9

Nb AES : nombre d'accidents d'exposition au sang par an ; Pr (VHC) : prévalence du virus de l'hépatite C chez le patient source ; Pr (Trans VHC) : probabilité de transmission du virus lors de l'accident

L'étude Kuo et coll. se place dans des conditions où le risque de transmission du virus à un chirurgien est maximal : patient source plus souvent infecté et surtout un risque supérieur de transmission en cas de survenue d'un accident (20 fois plus que dans la première étude). Pour éviter ces discordances, en l'absence de données disponibles sur les paramètres utilisés dans le modèle, il est important de considérer toutes les situations et pas seulement des situations extrêmes. D'autre part, il est nécessaire, quand cela est possible, de confronter les valeurs obtenues avec les valeurs observées comme cela a été fait dans la première étude.

Contrairement aux modèles développés dans le domaine de la transfusion, ces modèles n'ont pour l'instant pas évalué l'impact de l'évolution des pratiques. Pour cela, il faut d'autres analyses, qui reposent sur des données actualisées. À titre d'exemple, il faut reconsidérer les probabilités de survenue d'un accident d'exposition de sang. Les récentes enquêtes du GERES mettent en évidence une diminution du risque de survenue de ces accidents chez le personnel soignant (Abiteboul et coll., 2002). D'autre part, plutôt que le statut sérologique, il faut considérer le statut virologique des patients sources. En effet, la probabilité de transmission du virus de l'hépatite C est liée au caractère virémique ou non de l'infection chez le patient source. Tous les patients qui sont séropositifs pour le virus de l'hépatite C ne sont pas virémiques. De plus, ceux qui sont virémiques peuvent maintenant bénéficier d'un traitement antiviral qui peut permettre à près de 50 % d'entre eux d'avoir une charge virale indétectable (Zeuzem et col., 2000 ; Fried et coll., 2002). Il est donc probable

que ces traitements aient eu un impact sur le risque de la transmission du virus de l'hépatite C, impact qui peut être évalué par une modélisation.

### **Transmission du virus de l'hépatite C aux patients par le personnel soignant**

Une seule étude basée sur une modélisation mathématique a évalué le risque de contamination par le virus de l'hépatite C des patients par un chirurgien au cours d'un acte chirurgical (Ross et coll., 2000). Cette étude, rapportée par un groupe allemand, repose sur un modèle qui comprend les paramètres suivants :

- la probabilité que le chirurgien soit infecté par le virus de l'hépatite C ( $= P_1$ ) ;
- la probabilité de survenue d'un accident exposant au sang ( $= P_2$ ) ;
- la probabilité d'un contact entre le sang du chirurgien et le sang du patient ( $= P_3$ ) ;
- la probabilité de transmission du virus de l'hépatite C lors de cet accident ( $= P_4$ ).

La probabilité que le chirurgien soit infecté par le virus de l'hépatite C a été estimée à partir des données d'une méta-analyse évaluant la prévalence du virus de l'hépatite C chez les personnels soignants. Cette méta-analyse estime à 1,8 % cette prévalence en se basant sur la détection des anticorps anti-VHC. La prévalence des sujets virémiques, qui sont ceux qui peuvent transmettre la maladie, a été secondairement évaluée à 1,3 % en considérant qu'ils représenteraient 70 % de l'ensemble des personnels soignants ( $P_1 = 1,3$  %). La probabilité de survenue d'un accident exposant au sang a été estimée en se basant sur deux études américaines menées au début des années 1990 ( $P_2 = 2,3$  %) (Panilo et coll., 1991 ; Tokars et coll., 1992). La probabilité d'un contact entre le sang du chirurgien et le sang du patient et la probabilité de transmission du virus de l'hépatite C lors de cet accident ont été estimées à partir des données disponibles dans la littérature ( $P_3 = 27$  %,  $P_4 = 2,2$  %) (Bell et coll., 1995). La probabilité de la transmission lors de l'accident était variée sur une étendue allant de 1 % à 9,2 %. En considérant qu'un chirurgien effectue 500 actes par an, ce travail a permis d'estimer de  $1/2500$  à  $1/270$  la probabilité annuelle de transmission du virus de l'hépatite C d'un chirurgien à un patient si le statut sérologique du chirurgien pour ce virus était inconnu ( $P_1 = 1,3$  %) (tableau 4.III). Cette probabilité allait de  $1/32$  à  $1/4$  si le chirurgien était infecté par le virus de l'hépatite C ( $P_1 = 100,0$  %).

Ce modèle peut être utilisé pour estimer le risque de transmission du virus de l'hépatite C aux patients en France. Toutefois, il faut d'abord l'alimenter avec des données actualisées, de préférence françaises, notamment sur le risque de survenue d'un accident d'exposition au sang. D'autre part, il faut prendre en compte le type d'intervention chirurgicale dans le modèle. En effet, des études cas-témoins ayant mis en évidence une association entre la chirurgie et la

**Tableau 4.III : Probabilité de contamination par le virus de l'hépatite C des patients par un chirurgien au cours d'actes médicaux (d'après Ross et coll., 2000)**

Probabilité de transmission du VHC au cours d'un acte contaminant (P)	Probabilité de contamination (%) en fonction du nombre d'actes réalisés (IC 95 %)		
	N = 1	N = 500 1 an	N = 15 000 30 ans
P = 1 %	$0,8 \times 10^{-4}$ (0,7-0,9 $\times 10^{-4}$ )	0,04 (0,035-0,045)	1,2 (1,0-1,4)
P = 2,2 %	$1,8 \times 10^{-4}$ (1,6-2,0 $\times 10^{-4}$ )	0,09 (0,08-0,1)	2,6 (2,3-2,6)
P = 9,2 %	$7,4 \times 10^{-4}$ (4,1-10,7 $\times 10^{-4}$ )	0,37 (0,20-0,54)	10,5 (6,0-15,0)

Statut virologique du chirurgien considéré comme inconnu

transmission du VHC montrent que le risque de transmission varie en fonction du type de chirurgie (interventions gynéco-obstétricales : *odds ratio* – OR –, 12,1 ; IC 95 %, 5,6-12,3 ; intervention ophtalmologiques : OR, 5,2 ; IC 95 %, 1,1-23,2) (Mele et coll., 2001). La probabilité de survenue d'un accident d'exposition au sang et la probabilité de contact avec le sang du patient sont plus élevées dans un certain nombre d'interventions chirurgicales comme les interventions gynéco-obstétricales, ce qui explique des probabilités plus élevées de contamination lors de ces interventions. Enfin, il faut introduire dans le modèle la notion du traitement antiviral. En effet, un chirurgien virémique peut bénéficier d'un traitement antiviral, avoir une réponse prolongée et ne plus être susceptible de transmettre la maladie.

Le même type de modèle peut être utilisé pour évaluer le risque de transmission du virus de l'hépatite C des autres personnels soignants aux patients. Dans ce cas, il faut bien entendu alimenter le modèle par les données relatives à cette population et aux actes réalisés par cette population : probabilité de survenue d'un accident d'exposition au sang dans cette population, probabilité de contact entre le sang du personnel soignant et le sang du patient au cours des actes réalisés par cette population.

Ces modèles et les estimations qui en dérivent peuvent constituer des outils d'aide à la décision pour les pouvoirs publics lors de l'élaboration de recommandations. Ils peuvent notamment être utiles dans les discussions autour d'éventuelles restrictions à apporter dans la pratique professionnelle des soignants infectés par le VHC.

### **Apport de la modélisation dans l'évaluation du risque de transmission du virus de l'hépatite C par l'hémodialyse et l'endoscopie**

Les modélisations mathématiques peuvent être utilisées pour estimer le risque de transmission d'un agent pathogène et également pour évaluer l'efficacité et l'impact potentiels des procédures mises en place pour diminuer ce risque.

## Hémodialyse

En matière d'hémodialyse, des études d'incidence ont été menées et ont déterminé la probabilité de séroconversion chez les patients qui ont fréquenté les unités d'hémodialyse sur une période donnée. Ces enquêtes d'incidence sont coûteuses et ne peuvent pas être multipliées dans le temps. Elles ne permettent donc pas d'apprécier l'impact des mesures prises. Seul un modèle mathématique peut permettre de mener ce type d'analyse. Or, la transmission du VHC au cours des séances d'hémodialyse n'a jamais été modélisée.

La transmission du virus de l'hépatite C au cours des séances d'hémodialyse est surtout liée à une transmission croisée d'un patient infecté à un patient non infecté. Un modèle mathématique doit donc prendre en compte d'une part la probabilité de la présence d'un patient infecté par le VHC dans l'unité d'hémodialyse à un instant donné ( $P_1$ ), et d'autre part la probabilité de transmission du virus de ce patient à un patient non infecté ( $P_2$ ). La probabilité que le patient non infecté soit contaminé par le virus de l'hépatite C au cours d'une séance d'hémodialyse est alors égale au produit de  $P_1$  et de  $P_2$ . La probabilité de séroconversion sur une période donnée sera égale à  $1 - (1 - P_1 * P_2)^n$  où  $n$  est le nombre de séances d'hémodialyse effectuées par le patient durant cette période. La probabilité  $P_1$  correspond à la prévalence du VHC dans les unités d'hémodialyse. Cette donnée est disponible dans la littérature : 15 à 42 % en France (Pol et coll., 1993 ; Couroucé et coll., 1995 ; Dussol et coll., 1995 ; Olmer et coll., 1997 ; Salama et coll., 2000). La probabilité  $P_2$  est quant à elle plus difficile à déterminer. Toutefois, la probabilité de séroconversion sur une période donnée ( $1 - (1 - P_1 * P_2)^n$ ) peut être estimée à partir des données d'incidence qui ont été rapportées dans le passé (Jadoul et coll., 1993 ; Simon et coll., 1994 ; Forns et coll., 1997 ; Fabrizi et coll., 1998 ; Jadoul et coll., 1998 ; Kobayashi et coll., 1998 ; Iwasaki et coll., 2000 ; Schneeberger et coll., 2000 ; Vladutiu et coll., 2000 ; Petrosillo et coll., 2001). Si ces études qui estiment l'incidence du virus de l'hépatite C dans une unité d'hémodialyse rapportaient la prévalence de l'hépatite C dans ces unités ( $P_1$ ) et le nombre moyen de séances d'hémodialyse par patient pendant la durée de l'étude ( $n$ ), on pourrait alors estimer  $P_2$ .

Ce type de modèle peut notamment évaluer l'impact des stratégies visant à renforcer la prévention de la transmission du VHC en hémodialyse ; par exemple : détection des patients infectés par le VHC (sérologie Elisa ou sérologie Elisa et test génomique viral) puis organisation de séances de dialyses dédiées selon le statut infecté ou non infecté des patients.

## Endoscopie

La contamination par le virus de l'hépatite C au décours d'une endoscopie digestive est liée à la transmission indirecte du virus par le matériel d'endoscopie et/ou d'anesthésie d'un patient infecté à un patient non infecté. Un modèle mathématique pour cette transmission doit donc prendre en compte :

- la probabilité qu'un patient contaminé par le VHC bénéficie d'une endoscopie ( $P_1$ ) ;
- la probabilité que le matériel d'endoscopie se contamine au cours de cet examen ( $P_2$ ) ;
- la probabilité que la désinfection réglementaire des endoscopes ne soit pas efficace ( $P_3$ ) ;
- la probabilité que l'utilisation de l'endoscope contaminé transmette le VHC à un patient non infecté ( $P_4$ ).

La probabilité  $P_1$  correspondant à la prévalence du VHC chez les patients qui bénéficient d'une endoscopie est disponible dans la littérature (Gaudin et coll., 2000). La probabilité  $P_2$  a déjà été rapportée dans la littérature. Une étude a notamment recherché l'ARN du VHC dans le canal opérateur des endoscopes, après gastroscopie avec biopsies systématiques, chez 39 sujets ayant des anticorps anti-VHC et étant en phase de réplication virale (Rey et coll., 1995). À deux reprises, l'ARN du VHC a pu être mis en évidence dans le liquide du lavage effectué immédiatement après l'endoscopie. Des études ont également été réalisées sur les endoscopes et les pinces à biopsie pour rechercher la présence de particules virales C et tester l'efficacité des recommandations et procédures de désinfection pour éliminer ces particules virales ( $P_3$ ) (Luu Duc et coll., 1998 ; Bécheur et coll., 2000 ; El Ray et coll., 2001 ; Deflandre et coll., 2001). Elles montrent qu'une désinfection bien menée annule probablement le risque d'infection par le VHC au cours d'une endoscopie digestive. Toutefois, la désinfection des endoscopes peut être imparfaite et ce risque n'a pas été rapporté dans la littérature. La probabilité que l'endoscope contaminé transmette le VHC à un patient non infecté ( $P_4$ ) est également difficile à déterminer.

Ainsi, toutes les probabilités utilisées pour modéliser la transmission du VHC au cours d'une endoscopie ne peuvent pas être estimées à partir des données de la littérature. Ces probabilités peuvent être déterminées par avis d'experts, puis plusieurs scénarios peuvent être testés. Cela permettrait d'établir une probabilité de transmission du VHC par l'endoscopie digestive. Il faut toutefois garder à l'esprit que, dans ce domaine, l'application rigoureuse des procédures de désinfection recommandées par les sociétés médicales et rappelées par la circulaire DGS/DH n° 236 et le respect des règles d'hygiène universelles au cours de l'anesthésie préviennent très vraisemblablement le risque de contamination.

**En conclusion**, les modèles mathématiques permettent d'estimer d'une part le risque de transmission d'un agent pathogène et d'autre part l'efficacité et l'impact potentiels des procédures mises en place pour diminuer ce risque. Ces estimations ne doivent pas être utilisées de façon mécanique compte tenu des limites des modèles mathématiques et de l'incertitude sur certains paramètres utilisés dans ces modèles. En revanche, ces derniers doivent stimuler la réflexion. Ils peuvent notamment éclairer et avoir un impact sur les prises de

décision dans les domaines où les données sont insuffisantes. À titre d'exemple, en transfusion sanguine, la modélisation a probablement eu un impact sur l'évolution des pratiques en matière de dépistage des agents transmissibles. La transmission du VHC aux patients au cours des actes invasifs n'a été que rarement modélisée. L'apport potentiel des modèles dans ce champ et notamment dans les domaines comme l'hémodialyse paraît évident pour, entre autres, évaluer l'impact d'éventuelles stratégies visant à diminuer le risque de transmission. Leur développement est donc nécessaire mais ne peut être réalisé qu'au terme d'une réflexion multidisciplinaire.

## BIBLIOGRAPHIE

ABITEBOUL D, ANTONA D, FOURRIER A, BRUCKER G, DESCAMPS JM et coll. Occupational risk of exposure to blood in nurses. Results of a one-year monitoring of the risk for nurses in 17 hospitals. *Pathol Biol (Paris)* 1992, **40** : 983-989

ABITEBOUL D, LAMONTAGNE F, LOLOM I, TARANTOLA A, DESCAMPS JM et coll. Incidence des accidents exposant au sang chez le personnel infirmier en France métropolitaine, 1999-2000 : résultats d'une enquête multicentrique dans 32 hôpitaux. *BEH* 2002, **51** : 256-259

ANDRIEU J, BARNY S, COLARDELLE P, MAISONNEUVE P, GIRAUD V et coll. Prévalence et facteurs de risque de l'infection par le virus de l'hépatite C dans une population hospitalisée en gastroentérologie. Rôle des biopsies per-endoscopiques. *Gastroenterol Clin Biol* 1995, **19** : 340-345

BECHEUR H, HARZIC M, COLARDELLE P, DENY P, COSTE T et coll. Contamination des endoscopes et des pinces à biopsies par le virus de l'hépatite C. *Gastroenterol Clin Biol* 2000, **24** : 906-910

BELL DM, SHAPIRO CN, CIESIELSKI CA, CHAMBERLAND ME. Preventing bloodborne pathogen transmission from health-care workers to patients. The CDC perspective. *Surg Clin North Am* 1995, **75** : 1189-1203

BRONOWICKI JP, VENARD V, BOTTE C, MONHOVEN N, GASTIN et coll. Patient-to-patient transmission of hepatitis C virus during colonoscopy. *N Engl J Med* 1997, **337** : 237-240

BROWN P. Surgeon infects patient with hepatitis C. *BMJ* 1999, **319** : 1219

COMANDINI UV, TOSSINI G, LONGO MA, FERRI F, CUZZI G et coll. Sporadic hepatitis C virus infection : a case-control study of transmission routes in a selected hospital sample of the general population in Italy. *Scand J Infect Dis* 1998, **30** : 11-15

COUROUCÉ AM, BOUCHARDEAU F, CHAUVEAU P, LE MARREC N, GIRAULT A et coll. Hepatitis C virus (HCV) infection in haemodialysed patients : HCV-RNA and anti-HCV antibodies (third-generation assays). *Nephrol Dial Transplant* 1995, **10** : 234-239

COUROUCÉ AM, PILLONEL J. Transfusion-transmitted viral infections. Retrovirus and Viral Hepatitis Working Groups of the French Society of Blood Transfusion. *N Engl J Med* 1996a, **335** : 1609-1610

COUROUCÉ AM, PILLONEL J. Estimation of risk of virus transmission in hepatitis B and C and human retrovirus via transfusion of labile blood derivatives. *Transfus Clin Biol* 1996b, **3** : 13-18

DEFLANDRE J, CAJOT O, BRIKCO C, CRINE M, LABALUE J, SENTERRE JM. Risque de contamination par le virus de l'hépatite C des endoscopes utilisés dans un service hospitalier de gastroentérologie. *Rev Med Liège* 2001, **56** : 696-698

DELAROCQUE-ASTAGNEAU E, BAFFOY N, THIERS V, SIMON N, DE VALK H et coll. Outbreak of hepatitis C virus infection in a hemodialysis unit : potential transmission by the hemodialysis machine ? *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002, **23** : 328-334

DUBOIS F, DESENCLOS JC, MARIOTTE N, GOUDEAU A. Hepatitis C in a French population-based survey, 1994 : seroprevalence, frequency of viremia, genotype distribution, and risk factors. The Collaborative Study Group. *Hepatology* 1997, **25** : 1490-1496

DUCKWORTH GJ, HEPTONSTALL J, AITKEN C. Transmission of hepatitis C virus from a surgeon to a patient. The Incident Control Team. *Commun Dis Public Health* 1999, **2** : 188-192

DUSSOL B, BERTHEZENE P, BRUNET P, ROUBICEK C, BERLAND Y. Hepatitis C virus infection among chronic dialysis patients in the south of France : a collaborative study. *Am J Kidney Dis* 1995, **25** : 399-404

EL RAY A, ROMEIH M, SABER M. Reuse of disposable variceal injection sclerotherapy needles and risk of hepatitis C virus transmission. *Endoscopy* 2001, **33** : 816-817

ESTEBAN JI, GOMEZ J, MARTELL M, CABOT B, QUER J et coll. Transmission of hepatitis C virus by a cardiac surgeon. *N Engl J Med* 1996, **334** : 555-560

FABRIZI F, MARTIN P, DIXIT V, BREZINA M, COLE MJ et coll. Acquisition of hepatitis C virus in hemodialysis patients : a prospective study by branched DNA signal amplification assay. *Am J Kidney Dis* 1998, **31** : 647-654

FORNS X, FERNANDEZ-LLAMA P, PONS M, COSTA J, AMPURDANES S et coll. Incidence and risk factors of hepatitis C virus infection in a haemodialysis unit. *Nephrol Dial Transplant* 1997, **12** : 736-740

FRIED MW, SHIFFMAN ML, REDDY KR, SMITH C, MARINOS G et coll. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002, **347** : 975-982

GAETA GB, STROFFOLINI T, TALIANI G, IPPOLITO FM, GIUSTI G, DE BAC C. Surgical procedures as a major risk factor for chronic hepatitis C virus infection in Italy : evidence from a case-control study. *Int J Infect Dis* 1999, **3** : 207-210

GALINDO-MIGEOT V, LAUWERS-CANCES V, PAYEN JL, PASCAL JP. Facteurs de risques associés aux marqueurs sérologiques de l'hépatite C chez les sujets ne présentant pas de mode de contamination connu : une étude cas-témoins en Midi-Pyrénées. *Bull Info Epidemiol* 1997, **47** : 1-3

IRISH DN, BLAKE C, CHRISTOPHERS J, CRASKE JE, BURNAPP L et coll. Identification of hepatitis C virus seroconversion resulting from nosocomial transmission on a haemodialysis unit : implications for infection control and laboratory screening. *J Med Virol* 1999, **59** : 135-140

- IWASAKI Y, ESUMI M, HOSOKAWA N, YANAI M, KAWANO K. Occasional infection of hepatitis C virus occurring in haemodialysis units identified by serial monitoring of the virus infection. *J Hosp Infect* 2000, **45** : 54-61
- IZOPET J, PASQUIER C, SANDRES K, PUEL J, ROSTAING L. Molecular evidence for nosocomial transmission of hepatitis C virus in a French hemodialysis unit. *J Med Virol* 1999, **58** : 139-144
- JADOUL M, CORNU C, VAN YPERSELE DE STRIHOUC. Incidence and risk factors for hepatitis C seroconversion in hemodialysis : a prospective study. The UCL Collaborative Group. *Kidney Int* 1993, **44** : 1322-1326
- JADOUL M, CORNU C, VAN YPERSELE DE STRIHOUC. Universal precautions prevent hepatitis C virus transmission : a 54 month follow-up of the Belgian Multicenter Study. The Universitaires Cliniques St-Luc (UCL) Collaborative Group. *Kidney Int* 1998, **53** : 1022-1025
- JOHANET H, ANTONA D, BOUVET E. [Risks of accidental exposure to blood in the operating room. Results of a multicenter prospective study. Groupe d'étude sur les risques d'exposition au sang]. *Ann Chir* 1995, **49** : 403-410
- KIYOSAWA K, SODEYAMA T, TANAKA E, NAKANO Y, FURUTA S et coll. Hepatitis C in hospital employees with needlestick injuries. *Ann Intern Med* 1991, **115** : 367-369
- KLEINMAN SH, BUSCH MP. The risks of transfusion-transmitted infection : direct estimation and mathematical modelling. *Baillieres Best Pract Res Clin Haematol* 2000, **13** : 631-649
- KOBAYASHI M, TANAKA E, OGUCHI H, HORA K, KIYOSAWA K. Prospective follow-up study of hepatitis C virus infection in patients undergoing maintenance haemodialysis : comparison among haemodialysis units. *J Gastroenterol Hepatol* 1998, **13** : 604-609
- KUO YH, FABIANI JN, MOHAMED AS, COUETIL JP, LEVY M et coll. Decreasing occupational risk related to blood-borne viruses in cardiovascular surgery in Paris, France. *Ann Thorac Surg* 1999, **68** : 2267-2272
- LAPERCHE S. [Practical repercussions of 3 years of experience of national hemovigilance on the subject of viral complications]. *Transfus Clin Biol* 1998, **5** : 211-218
- LOPEZ-PLAZA I, WEISSFELD J, TRIULZI DJ. The cost-effectiveness of reducing donor exposures with single-donor versus pooled random-donor platelets. *Transfusion* 1999, **39** : 925-932
- LOUBIÈRE S, ROTILY M, DURAND-ZALESKI I, COSTAGLIOLA D. Including polymerase chain reaction in screening for hepatitis C virus RNA in blood donations is not cost-effective. *Vox Sang* 2001, **80** : 199-204
- LUU DUC D, CHANZY B, ROUSSET B, FAUCONNIER J, MALLARET MR et coll. Évaluation d'une procédure manuelle de désinfection des canaux des endoscopes digestifs expérimentalement contaminés par le virus de l'hépatite C (VHC). *Gastroenterol Clin Biol* 1998, **22** : A76
- MAST ST, WOOLWINE JD, GERBERDING JL. Efficacy of gloves in reducing blood volumes transferred during simulated needlestick injury. *J Infect Dis* 1993, **168** : 1589-1592

MELE A, SPADA E, SAGLIOCCA L, RAGNI P, TOSTI ME et coll. Risk of parenterally transmitted hepatitis following exposure to surgery or other invasive procedures : results from the hepatitis surveillance system in Italy. *J Hepatol* 2001, **35** : 284-289

MERLE V, GORIA O, GOURIER-FRERY C, BENGUIGUI C, MICHEL P et coll. Risk factors of contamination by hepatitis C virus. Case-control study in the general population. *Gastroenterol Clin Biol* 1999, **23** : 439-446

OLMER M, BOUCHOUAREB D, ZANDOTTI C, DE MICCO P, DE LAMBALLERIE X. Transmission of the hepatitis C virus in an hemodialysis unit : evidence for nosocomial infection. *Clin Nephrol* 1997, **47** : 263-270

PANLILIO AL, FOY DR, EDWARDS JR, BELL DM, WELCH BA et coll. Blood contacts during surgical procedures. *JAMA* 1991, **265** : 1533-1537

PEREIRA A, SANZ C. A model of the health and economic impact of posttransfusion hepatitis C : application to cost-effectiveness analysis of further expansion of HCV screening protocols. *Transfusion* 2000, **40** : 1182-1191

PETROSILLO N, GILLI P, SERRAINO D, DENTICO P, MELE A et coll. Prevalence of infected patients and understaffing have a role in hepatitis C virus transmission in dialysis. *Am J Kidney Dis* 2001, **37** : 1004-1010

PIETRABISSA A, MERIGLIANO S, MONTORSI M, POGGIOLI G, STELLA M et coll. Reducing the occupational risk of infections for the surgeon : multicentric national survey on more than 15 000 surgical procedures. *World J Surg* 1997, **21** : 573-538

PILLONEL J, LAPERCHE S, SAURA C, DESENCLOS JC, COUROUCÉ AM. Trends in residual risk of transfusion-transmitted viral infections in France between 1992 and 2000. *Transfusion* 2002, **42** : 980-988

POL S, ROMEO R, ZINS B, DRISS F, LEBKIRI B et coll. Hepatitis C virus RNA in anti-HCV positive hemodialyzed patients : significance and therapeutic implications. *Kidney Int* 1993, **44** : 1097-100

PURO V, PETROSILLO N, IPPOLITO G, JAGGER J. Update on occupational HCV infection incidence studies : litterature review. In : 1<sup>er</sup> colloque international sur les infections transmissibles par le sang, risques professionnels et prévention. Paris 1995

REY JF, HALFON P, FERYN JM, KHIRI H, MASSEYEFF MF et coll. Risk of transmission of hepatitis C virus by digestive endoscopy. *Gastroenterol Clin Biol* 1995, **19** : 436-439

ROSS RS, VIAZOV S, ROGGENDORF M. Risk of hepatitis C transmission from infected medical staff to patients : model-based calculations for surgical settings. *Arch Intern Med* 2000, **160** : 2313-2316

SALAMA G, ROSTAING L, SANDRES K, IZOPET J. Hepatitis C virus infection in French hemodialysis units : a multicenter study. *J Med Virol* 2000, **61** : 44-51

SAURA C, COUROUCÉ AM, PILLONEL J, COSTAGLIOLA D, FLAN B et coll. Risk-benefit analysis of nucleic acid testing : the French experience. *Biologicals* 1999, **27** : 343-348

SCHNEEBERGER PM, KEUR I, VAN LOON AM, MORTIER D, DE COUL KO et coll. The prevalence and incidence of hepatitis C virus infections among dialysis patients in the Netherlands : a nationwide prospective study. *J Infect Dis* 2000, **182** : 1291-1299

SCHREIBER GB, BUSCH MP, KLEINMAN SH, KORELITZ JJ. The risk of transfusion-transmitted viral infections. The Retrovirus epidemiology donor study. *N Engl J Med* 1996, **334** : 1685-1690

SIMON N, COUROUCÉ AM, LEMARREC N, TRÉPO C, DUCAMP S. A twelve year natural history of hepatitis C virus infection in hemodialyzed patients. *Kidney Int* 1994, **46** : 504-511

TOKARS JI, BELL DM, CULVER DH, MARCUS R, MENDELSON MH et coll. Percutaneous injuries during surgical procedures. *JAMA* 1992, **267** : 2899-2904

VLADUTIU DS, COSA A, NEAMTU A, STATE D, BRAILA M et coll. Infections with hepatitis B and C viruses in patients on maintenance dialysis in Romania and in former communist countries : yellow spots on a blank map ? *J Viral Hepat* 2000, **7** : 313-319

WEUSTEN JJ, VAN DRIMMELEN HA, LELIE PN. Mathematic modeling of the risk of HBV, HCV, and HIV transmission by window-phase donations not detected by NAT. *Transfusion* 2002, **42** : 537-548

YAZDANPANAHI Y, BOELLE PY, CARRAT F, GUIGUET M, ABITEBOUL D, VALLERON AJ. Risk of hepatitis C virus transmission to surgeons and nurses from infected patients : model-based estimates in France. *J Hepatol* 1999, **30** : 765-769

ZEUZEM S, FEINMAN SV, RASENACK J, HEATHCOTE EJ, LAI MY et coll. Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 2000, **343** : 1666-1672